

Studies van eigen bodem veel geciteerd

Neerlands best

Nederland doet het goed op wetenschappelijk gebied. Dit blijkt onder andere uit het grote aantal goed geciteerde artikelen van, of met medewerking van, Nederlandse artsen. 'Wij hebben een goede infrastructuur om dit soort studies uit te voeren.'

Lily Kessel
Henk Maassen

beeld: Thinkstock

Terug van weggeweest, presenteert Medisch Contact twee ranglijsten van meest geciteerde klinische studies. De eerste noemen we Hollands Glorie en betreft artikelen met uitsluitend Nederlandse inbreng. De tweede lijst is een top tien met artikelen waar Nederlandse onderzoekers een hand in hebben gehad (*zie de tabellen en het kader 'Spelregels'*).

Negatieve uitkomsten

Wat meteen opvalt aan de twee overzichten is dat cardiovasculair onderzoek en kankeronderzoek domineren. Zagen we een paar jaar geleden nog hoogscorende genetische studies, nu zijn die geheel verdwenen. Opmerkelijk is

ook dat een aantal studies negatieve uitkomsten heeft: probiotica blijken niet te werken, bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker met PSA-screening is niet optimaal, opwaardering van een statine met ezetimibe zet geen zoden aan de dijk.

Hoogleraar vasculaire geneeskunde aan het AMC John Kastelein, eerste auteur van laatstgenoemde studie, vindt dat niet vreemd. Hij denkt dat tijdschriften helemaal niet uit zijn op artikelen met louter positieve uitkomsten. 'Dat hoor je vaak, maar dat is een misconceptie', zegt hij. 'Ik heb met medeauteurs zeker vijf geneesmiddelen genadeloos tot mislukking gemaakt.' Lachend: 'Mislukkingen hebben misschien wel meer bijgedragen aan mijn algehele citatiescore dan trials met positieve uitkomsten.'

Hollands Glorie 2008-2010		
onderwerp	tijdschrift	aantal citaties
1. Chemotherapie, bevacizumab en cetuximab in gemetastaseerde colorectalkanker	NEJM; 360: 563-72	301
2. Activatie van bruin vetweefsel door koude	NEJM; 360: 1500-8	243
3. Probioticaprofylaxe bij acute pancreatitis	The Lancet; 371: 651-9	223
4. Trombusaspiratie tijdens percutane coronaire interventie (PCI)	NEJM; 358: 557-67	216
5. Klinische uitkomsten na trombusaspiratie tijdens PCI	The Lancet; 371: 1915-20	157

Commotie

De eerste plaats in de top 10 is maar liefst 1191 keer geciteerd. 'Vooraf weet ik meestal wel in welk blad ik een goede kans maak', zegt John Kastelein over het artikel in NEJM waaraan hij meewerkte. Volgens hem staat ook dit artikel daar niet alleen vanwege een positieve uitkomst. Het stuk beschrijft hoe ogenschijnlijk gezonde individuen zonder hyperlipidemie maar met een verhoogd hoogsensitief CRP, baat hebben bij rosuvastatine (Crestor). 'Het is omgeven door controversen', aldus Kastelein. 'De trial is na achttien maanden voortijdig beëindigd, waarna gezaghebbende epidemiologen de veiligheid van het medicijn en de effectgrootte van de studie hebben betwist. Er werden ook vraagtekens geplaatst bij het *number needed to treat*.' Het commentaar bij het artikel was al



meteen sceptisch: de uitkomst van de studie zou erop neerkomen dat 120 mensen gedurende bijna twee jaar de statine moesten slikken om één 'cardiovasculair event' te voorkomen.

Al eerder dat jaar stond onderzoek waaraan Kastelein heeft meegewerkt in de belangstelling. Dit artikel vinden we, met 422 citaties, terug op de achtste plaats in onze top 10. Het onderzoek liet zien dat toevoegen van ezetimibe aan simvastatine geen invloed heeft op de vaatwanddikte van de carotisarterie. De combinatie gaf wel een extra verlaging van het LDL-cholesterol. De commotie rondom het onderzoek heeft zeker bijgedragen aan de respons op het artikel. Zo was er debat over de veranderde eindpunten, en moesten de onderzoekers zich verdedigen tegen aantijgingen dat de sponsors te veel invloed zouden hebben. 'De sponsors mochten het onderzoek inzien, maar de interpretatie komt voor rekening van de onderzoekers', was het

commentaar van Kastelein in MC. (MC 15/2008: 632) Nog steeds, zegt hij, is ezetimibe controversieel. 'De ontwikkeling van dat medicijn is een voorbeeld van hoe het niet moet.'

Prostaatkanker

De nummer drie van de top 10 heeft 801 citaties. Het betreft het proefbevolkingsonderzoek naar de gezondheidsvoordelen van de vroege opsporing van prostaatkanker, de ERSPC. In maart 2009 verschenen de eerste resultaten: precies drie jaar later, in maart van dit jaar, verscheen de vervolgstudie in NEJM. Uit de eerste ERSPC bleek dat de sterfte ten gevolge van prostaatkanker met 20 procent daalde dankzij populatiescreening, maar ook dat daarvoor een niet geringe prijs betaald moest worden: in maar liefst 50 procent van de gevallen was sprake van overdiagnostiek. En overdiagnostiek leidt meestal tot overbehandeling in de mogelijke

Spelregels

Net als in voorgaande jaren vormen ook deze keer gegevens van het Leidse Centrum voor Wetenschaps- en Technologiestudies (CWTS) de basis voor de beide ranglijsten. We focusten als steeds op onderzoek gepubliceerd in algemene medische tijdschriften met een hoge impact: Journal of the American Medical Association (JAMA), The Lancet, The New England Journal of Medicine (NEJM) en British Medical Journal (BMJ). De top tien omvat de meest geciteerde artikelen waaraan Nederlandse onderzoekers meewerkten. Daarin is dus ruimte voor publicaties die voortkomen uit internationale samenwerkingsverbanden. De ranglijst Hollands Glorie bevat onderzoek van uitsluitend Nederlandse origine.

Deze keer is gekeken naar artikelen gepubliceerd tussen 2008 en 2010 met een citatietijdvenster dat loopt tot en met 2011. Publicaties uit 2011 zitten er niet bij. Thed van Leeuwen van het CWTS legt uit waarom: de citaties die artikelen uit 2011 behalen, zouden in de berekening van het CWTS een relatief te sterk stempel drukken op de impactscore van het tijdschrift waarin ze zijn verschenen. 'Een soortgelijk probleem doet zich voor bij brieven: ze worden soms zoveel geciteerd dat ze het hele beeld domineren. Om daar wat aan te doen, hebben we besloten brieven bij de berekening van de impactscore van een blad te wegen met een kwart.'

Net als in eerdere overzichten komen publicaties in BMJ er uiteindelijk bekaaid af. Nederlandse onderzoekers publiceren weliswaar in het blad, maar de citatiescores kunnen helaas niet tippen aan die van NEJM, The Lancet en JAMA.

Top tien 2008-2010				
	onderwerp	tijdschrift	instelling	aantal citaties
1.	Rosuvastatine als preventie voor hartvaat- ziekten bij verhoogd CRP	NEJM; 359: 2195-2207	AMC	1191
2.	Effecten van glucosecontrole op vasculaire uitkomsten bij DM2	NEJM; 358: 2560-72	UMCU, UMC St Radboud	1144
3.	Prostaatkankerscreening	NEJM; 360: 1320-8	Erasmus MC	801
4.	Antistollingsmiddelen bij atriumfibrilleren	NEJM; 361: 1139-51	Werkgroep Cardiologische Centra Nederland	617
5.	Fase-I-studie van olaparib bij draagsters van BRCA1- of BRCA2-mutatie	NEJM; 361: 123-34	Nederlands Kanker Instituut (NKI), Universiteit Utrecht	522
6.	Antiretrovirale behandeling van hiv-infectie	JAMA; 300: 555-70	AMC	486
7.	PCI vs. CABG bij ernstig coronair lijden	NEJM; 360: 961-72	Erasmus MC	481
8.	Simvastatine met/zonder ezetimibe bij familiäre hypercholesterolemie	NEJM; 358: 1431-43	AMC, UMCU, UMC St Radboud, Erasmus MC	422
9.	Effect van statines bij hemodialysepatiënten	NEJM; 360: 1395-407	Jeroen Bosch Ziekenhuis	334
10.	Associatie vetdistributie met overlijdensrisico	NEJM; 359: 2105-20	UMCU, RIVM	317



‘Meer kan soms zelfs slechter zijn’

complicaties daarvan zijn in het geval van prostaatkanker aanzienlijk: incontinentie en impotentie.

Volgens een van de coauteurs, hoogleraar urologie Chris Bangma aan het Erasmus MC, zal ook de nieuwe studie ongetwijfeld veel citaties genereren. ‘Het gaat nog steeds om een groot gezondheidsprobleem. Bevestigd wordt wat we in 2009 ook al vonden: het beste is het om eerst risicogroepen te identificeren in de populatie van mannen tussen 55 en 70 jaar, en die vervolgens

screening te adviseren. Het gaat daarbij dus steeds om een individuele keuze. Het onderzoek wordt voortgezet.’

De ERSPC-studie concurreert in zekere zin met een grote Amerikaanse trial, de PLCO-studie. Bangma: ‘Maar die laat methodologisch te wensen over en kan daardoor geen betrouwbaar antwoord geven op de vraag of populatiescreening leidt tot mortaliteitsreductie. We hopen wel dat gegevens uit beide studies op termijn gecombineerd kunnen worden, om meer inzicht te krijgen in hoe de populatie zich ontwikkelt.’

Momenteel is 30 procent van de ERSPC-populatie overleden. ‘Voor een goed onderzoek hebben we een overlijdenspercentage nodig van ongeveer 50 procent. Over drie jaar zal er weer een rapportage verschijnen’, aldus Bangma.

CAIRO-2

Sommige auteurs schrijven niet alleen een mooi artikel, maar weten daarmee ook nog hoog te scoren. Eén van hen is Kees Punt, hoogleraar medische oncologie en onderzoeks-

leider van de Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). Vorige keer stond zijn CAIRO-1-studie op de vierde plaats, dit jaar staat de CAIRO-2-studie triomfantelijk op de eerste plaats in de Hollands Glorie-lijst. De studie onderzocht het effect van het toevoegen van het *anti-epidermal growth factor receptor* (EGFR)-antilichaam cetuximab aan de standaardbehandeling van gemetastaseerde colorectalkanker met chemotherapie en bevacizumab. ‘Deze combinatie van middelen werd nog niet standaard gebruikt, maar er gingen stemmen op om dat te gaan doen’, aldus eerste auteur doctor Jolien Tol, aios interne geneeskunde in het UMC St Radboud. Haar onderzoek viel met 301 citaties net buiten de top tien en eindigde op een twaalfde plaats, maar liet alle andere artikelen van uitsluitend Nederlandse onderzoekers ver achter zich.

Doel van de DCCG is om actuele klinische studies te beantwoorden. ‘In Nederland hebben we een goede infrastructuur om dit soort studies uit te voeren en er is veel draagvlak in de periferie om mee te doen. Omdat wij met de CAIRO-2-studie snel een actuele vraag konden beantwoorden, waren we eerder met het presenteren van onze resultaten dan soortgelijke onderzoeken’, zegt Tol. ‘Ik ben blij verrast dat wij bovenaan staan. Maar het verbaast me niet dat wij vaak zijn geciteerd. Op het moment dat de studie liep, was de onderzoeksvraag erg actueel en de uitkomsten waren verrassend.’ Tol licht toe: ‘Los van elkaar zijn de onderzochte middelen effectief, echter uit onze studie blijkt dat je ze niet tegelijkertijd moet geven, want dat geeft een kortere progressievrije overleving en een lagere kwaliteit van leven. Meer is niet altijd beter. Meer kan in sommige gevallen zelfs slechter zijn. Dit is een nieuw concept en daar valt nog veel in te onderzoeken.’ Door het onderzoek ‘kan de combinatie van chemotherapie, bevacizumab en cetuximab bij patiënten met gemetastaseerde colorectalkanker niet meer worden gebruikt en moeten we op zoek naar de beste timing van de verschillende middelen.’

De keuze om het artikel aan NEJM aan te bieden was snel gemaakt, zegt Tol. ‘Wij vonden de uitkomsten relevant genoeg om ze naar een belangrijk tijdschrift te sturen.’

Probiotica

De derde plaats in de Hollands Glorie-lijst is voor het onderzoek van Besselink c.s. naar het geven van probiotica aan patiënten met acute pancreatitis. Om infectieuze complicaties bij pancreatitis te voorkomen – die vaak een dodelijke afloop hebben – leek het een logische

Zelfcitaties

Dat BMJ in het overzicht rechtsboven 1,43 scoort, betekent dat Nederlandse onderzoekers die publiceren in BMJ 43 procent boven het gemiddelde van het tijdschrift worden geciteerd (over het gemeten tijdvak). Ze doen dus mee met de top en leveren daarmee bovendien een belangrijke bijdrage aan de impact van het tijdschrift zelf. Het gemiddelde aantal citaties dat publicaties met Nederlandse inbreng haalden is hoog, volgens Thed van Leeuwen van het CWTs: van bijna 19 in BMJ tot aan ruim 106 in NEJM.

Het percentage zelfcitaties telt niet mee bij de bepaling van de impactfactor van de diverse bladen. Van Leeuwen: ‘Het gaat om betrekkelijk recente publicaties. En juist die hebben over het algemeen een wat hoger percentage zelfcitaties. Meestal tussen de 20 en 40 procent van het totaal. Daar zitten de Nederlandse bijdragen (tussen de 10 en 17%, red.) aan de toonaangevende medische tijdschriften dus ruim onder.’

Tijdschriftgegevens periode 2008-2010					
tijdschrift	aantal artikelen met NL input ¹	totaalaantal citaties ²	zelfcitaties ³	gemiddeld aantal citaties ⁴	citatie-impactfactor ⁵
BMJ	84	1843	17%	18,18	1,43
JAMA	72	3136	16%	36,56	0,94
The Lancet	108	7346	14%	58,77	1,19
NEJM	119	14.169	10%	106,76	1,59

Toelichting

1. Aantal artikelen met Nederlandse inbreng verschenen in de periode 2008-2010.
2. Totaalaantal citaties van alle artikelen.
3. Percentage zelfcitaties van het totaal aantal citaties.
4. Gemiddeld aantal citaties per artikel.
5. Citatie-impactfactor: mate waarin Nederlandse artikelen boven of onder het gemiddelde van het tijdschrift worden geciteerd.


stap om probiotica te gebruiken. Bepaalde stammen van de probioticabacteriën zouden de bacteriële overgroei verminderen en zo helpen om de infectieuze complicaties te voorkomen. Het tegenovergestelde bleek waar. Patiënten met acute pancreatitis die de probiotica kregen, hadden zelfs twee keer zoveel kans op overlijden. Duidelijk is nu dat patiënten met acute pancreatitis juist géén probiotica moeten krijgen.

Richtlijnen

De nummers vier en vijf in die Hollands Glorie-lijst werden weliswaar gepubliceerd in verschillende tijdschriften, maar zijn van dezelfde makelij. Onderwerp van de beide artikelen is de rol van trombusaspiratie bij een acute dotterprocedure voor een myocardinfarct. In NEJM werden de uitkomsten op korte termijn gepresenteerd en in The Lancet verschenen de uitkomsten na één jaar follow-up.

Volgens onderzoeksleider Felix Zijlstra, hoogleraar cardiologie, valt het grote aantal citaties te verklaren door 'de grote belangstelling voor het onderwerp in combinatie met goed opgezet onderzoek'. Mede door uitkomsten van deze studies heeft trombusaspiratie haar meerwaarde bewezen boven de conventionele behandeling en is het inmiddels opgenomen in de richtlijnen voor infarctbehandeling.

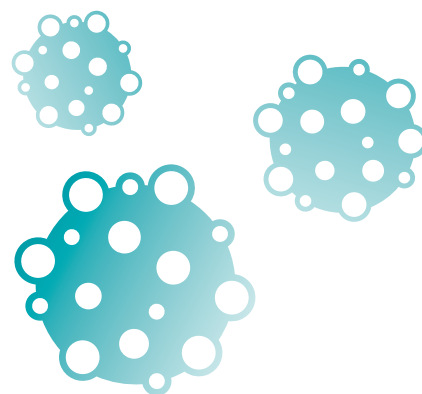
Bij de laatste editie van het MC-overzicht met toppublicaties in 2009 hebben we ons eraan gewaagd om voorspellingen voor de toekomst

te doen. We presenteerden een lijst met vijf zogenoemde 'hot papers': artikelen die weleens hoge ogen kunnen gaan gooien. Drie van de vijf zijn dit jaar inderdaad terechtgekomen op een van de ranglijsten: op plaats twee en acht in de top 10 en op nummer drie in Hollands Glorie. Ze hebben, zou je kunnen zeggen, hun belofte waargemaakt. 

'Patiënten met pancreatitis moeten juist géén probiotica krijgen'



Eerdere MC-artikelen in deze reeks en een verwijzing naar het Centrum voor Wetenschaps- en Technologie Studies en de volledige top tien en de Hollands Glorie-lijst vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.



[onderstaande alleen op de site]
Top 10

Ridker, PM et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195-207.

Patel, A et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560-72.

Schroeder, FH et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1320-8.

Connolly, SJ et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-51.

Fong, PC et al. Inhibition of Poly (ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers. *N Engl J Med.* 2009; 361: 123-34.

Hammer, SM et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. 2008 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA.* 2008; 300: 555-570.

Serruys, PW et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2009; 360: 961-962.

Kastelein, JJP et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1431-43.

Fellstrom, BC et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1395-407.

Pischon, T et al. General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2105-20.

Hollands Glorie

Tol, J et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360: 563-72.

Van Marken Lichtenbelt, WD et al. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1500-08.

Besselink, MGH et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2008; 371: 651-659.

Svilaas, T et al. Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med.* 2008; 358: 557-67.

Vlaar, PJ et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *The Lancet.* 2008; 371: 1915-1920.